1898

Lane Medical Library

Ein

Beitrag zur Würdigung der Gruber-Widal'schen Serum-Diagnose des Abdominal-Typhus.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

in der

Medicin, Chirurgie und Geburtshülfe

der

Hohen medicinischen Facultät zu Leipzig

vorgelegt

und von derselben zum Druck genehmigt

am 1. August 1898

von

Paul Reissner

appr. Arzt aus Osnabrück.

Leipzig 1898.

Franz Fischer's Buchdruckerei.

Seinen lieben Eltern

und

dem Andenken seines verstorbenen Bruders

gewidmet

vom Verfasser.

Ein Beitrag zur Würdigung der Gruber-Widal'schen Serum-Diagnose des Abdominal-Typhus.

Es ift hinlänglich bekannt, wie schwierig es ift, im Beginn einer mit typhusähnlichen Erscheinungen einhergehenden Erkrankung mit Sicherheit die Diagnose Typhus abdominalis zu stellen oder auszuschliessen, ebenso bei schweren Fällen, die eben ins Krankenhaus kommen unter typhusverdächtigen Symptomen, sich zwischen Meningitis, Pneumonie, Typhus abdominalis und schweren Gastro-Intestinalkatarrhen zu entscheiden. Und doch ift eine genaue Diagnose so überaus wertvoll für die einzuschlagende Therapie! Aus den Versuchen mannigfacher Art, ein Verfahren ausfindig zu machen, welches einen sicheren Rückschluß auf die Art der Erkrankung gestattet, lässt sich erkennen, wie lebhaft der Mangel einer geeigneten Methode zur Feststellung der exacten Diagnose von den Klinikern empfunden wurde.

Von den verschiedenen Verfahrungsweisen, die einen diagnostischen Anhaltspunkt geben sollten, nennen wir die Diazoreaktion von Ehrlich, die Milzpunktion und das Elsner'sche Verfahren. Die erstere findet sich ausser bei Typhus abd. auch bei schweren Fällen von Tuberkulose und Pneumonie; da nur zu häufig die Pneumonie unter typhusähnlichen Symptomen verlaufen kann, und eben so oft der Typhus mit einer Pneumonie compliciert ift, welche das Krankheitsbild völlig beherrscht, so genügt sie der genannten Anforderung nicht, sie kann nur im Verein mit dem einen oder anderen oder allen für den Typhus charakteristischen Merkmalen die Diagnose nahe legen. Die Milzpunktion wird als

nicht ungefährlich bezeichnet, ob mit Recht oder Unrecht, wollen wir dahingestellt sein lassen; das Verfahren von Elsner endlich hat zwar nach Pick in einer ganzen Reihe von Fällen die Erkennung von Typhus-Bacillen innerhalb von längstens 3×24 Stunden gestattet, aber nicht gering sei auch die Zahl der klinisch typischen Fälle, in welchen trotz wiederholter Untersuchung immer nur Bacterium coli erhalten wurde, ganz abgesehen davon, daß man manchmal 6—8 Tage warten könne, ehe ein Stuhlgang erfolgt, welcher den Ausgangspunkt für die bakteriologische Untersuchung liefern würde.

Da setzte am 26. Juni 1896 in der Sitzung der Société médicale des Hôpitaux de Paris der französische Kliniker F. Widal die Versammlung von einer von ihm als „Widal'sche Reaktion" bezeichneten Methode in Kenntnis, welche geeignet sei, schon im Beginne einer typhusverdächtigen Erkrankung eine unter allen Umständen unanfechtbare Diagnose zu stellen.

Es sei mir gestattet, die der Widal'schen Reaktion zu Grunde liegenden Voraussetzungen, seine Methode und die späteren Modifikationen, darunter die an der Leipziger Klinik geübte, in Kürze zu schildern und darauf an der Hand von Fällen festzustellen, wann die Reaktion eintritt, wie lange sie andauert und in welchen Verdünnungen sie noch eine Wirkung ausübt.

Die Untersuchungen von Pfeiffer und Kolle und Max Gruber und Durham[1]) haben bewiesen, daß das Blutserum von Typhusrekonvalescenten und gegen Typhus immunisierter Tiere auf Typhusbacillenculturen eine bestimmte Reaktion ausübt, und daß es mittels desselben möglich ist, die Differenzialdiagnose zwischen Eberth'schen Bacillus und Colibacillus zu stellen.

[1]) R. Jemma. „Über die Serumdiagnose des Abdominaltyphus." Centralblatt für innere Medizien No. 3.

Die Untersuchung geschieht in folgender Weise:

Zu zwei Bouillonkulturen, von denen die eine mit Typhusbacillen, die andere mit Bacterium coli angesetzt ist, fügt man einige Tropfen von Blutserum des gegen die Typhusinfektion immunisierten Tieres hinzu und setzt beide bei 37° in den Brütofen. Die Bacterium coli enthaltende Probe fängt nach 4—5 Stunden an sich zu trüben, die mit Typhusbacillen bleibt vollständig klar. Nach 24 Stunden ist die erste Probe sehr stark getrübt, die zweite wenig oder garnicht und die in ihr enthaltenen Bacillen senken sich in Gestalt von Flocken oder eines weißen Häutchens zu Boden. Ferner findet man bei mikroskopischer Untersuchung die Colibakterien frei und beweglich, die Typhusbacillen dagegen geballt, unbeweglich, deformiert und an einander klebend. Diese Erscheinung wurde von Gruber mit dem Namen „Agglutination" belegt.

Die Resultate dieser Laboratoriumsentdeckung wurden bald in der Klinik angewandt, um so mehr, als Chantemesse und Widal im Jahre 1892 und andere Autoren nach ihnen nachgewiesen hatten, daß auch das Blut von Typhuskranken vor der Rekonvalescenz therapeutische Eigenschaften gegen die Typhusinfektion besitzt. Das Verdienst dieser Anwendung gebührt Widal, welcher in der erwähnten Sitzung zwei Mitteilungen über diesen Gegenstand machte.

Die erste bewies das Zusammenballen und das Unbeweglichwerden der Typhusbacillen in Bouillonkulturen durch Serum von Kranken am 7, 12, 15, 16, 19, 21 Tage der typhösen Erkrankung. Die zweite bewies die Nützlichkeit des Verfahres in Bezug auf die Differenzialdiagnose in zweifelhaften Fällen.

Man wird im Hinblick auf die vorhergehende Ausführung berechtigt sein, diesem Verfahren, das Widal allein nach seinem Namen genannt hatte, die Bezeichnung der „Gruber-Widal'schen" Reaktion zuzuerkennen.

Lassen wir uns durch Breuer[1]) berichten, welche Technik Widal ursprünglich bei seinen Untersuchungen befolgte. Es giebt eine mikroskopische und eine makroskopische Methode. Die erstere besteht darin, daß dem zu untersuchenden Kranken durch Einstich in die Fingerkuppe eine kleine Quantität Blut entnommen, in einem kleinen, in der Flamme sterilisierbaren Gefäß aufgefangen und der Gerinnung überlassen wird. Von dem ausgeschiedenen Serum setzt Widal 1 Tropfen zu 10 Tropfen einer 1—2 Tage alten Typhusbouillonkultur, mischt und fertigt mit einem Tropfen der Mischung ein mikroskopisches Präparat an, das sofort untersucht resp. $^1/_2$ bis mehrere Stunden beobachtet wird; die Untersuchung geschieht im hängenden Tropfen. (Sogen Augenblicksverfahren.) Finden sich gleichmäßig durch die ganze Flüssigkeit verteilte größere Haufen von agglomerierten unbeweglichen Stäbchen, und sind die dazwischen liegenden Interstitien ganz oder fast frei von Bacillen, so schließt er auf Typhus abdom.

Bei der zweiten Methode wird der Vorgang der Agglutination in größerem Maßstabe und durch längere Zeit beobachtet. Es werden zu diesem Behufe aus der vena mediana cubiti einige ccm durch Aspiration mit einer sterilen Spritze entnommen; man wartet, bis sich das Serum abgesetzt hat. Dann werden 8 Tropfen dieses Serum zu ca. 4 ccm einer ziemlich frischen Typhus-Kultur in Bouillon zugesetzt und die Mischung bei 37° 24 Stunden lang in den Brütschrank gestellt. Man bemerkt dann, daß die vorher gleichmäßig getrübte Kultur im Verlaufe von einigen Stunden sich aufklärt, und die Bacillen zu Haufen zusammengeballt sich zu Boden senken.

Anfangs wurde die makroskopische Reaktion der

[1]) Berliner Klin. Wochenschrift 1896 No. 47. Zur Widal'schen Serodiagnostik des Abdominal-Typhus.

mikroskopischen vorgezogen. Mit Unrecht. Denn es ſtellte sich heraus, daß gerade die mikroskopische Untersuchung die feinſten Einzelheiten in der Wirkung des Serum gegenüber Typhus-Bacillen erkennen läßt. Stern[1]) begründet die Meinung, daß der mikroskopischen Reaktion der Vorzug zu geben sei, wie folgt: „Von vornherein iſt es selbſtverſtändlich, daß die makroskopische Reaktion lediglich auf einer Summation derjenigen Vorgänge beruht, die wir mikroskopisch direkt verfolgen können, und daß sie daher weniger empfindlich sein muß als die mikroskopische Reaktion.“ Das läßt sich auch leicht durch Vergleichung feſtſtellen. Beſtimmt man durch fortschreitende Verdünnung die Grenze der Wirkung von Serum Typhuskranker gegenüber dem Eberth'schen Bacillus einerseits mikroskopisch, andererseits makroskopisch, so findet man sie im erſteren Falle ganz erheblich höher gelegen als im letzteren. Kommt es nun auf quantitative Unterschiede an, so wird man namentlich für zweifelhafte Fälle diejenige Art der Beobachtung vorziehen müssen, welche die genaueſten Resultate ergiebt.

Eine Modifikation obiger Methode iſt das folgende von den Herren Dr. Levy u. Gissler[2]) geübte Verfahren, das sie bei der im Sommer 1897 in Pforzheim ausgebrochenen Typhus-Epidemie ausgebildet und bei einem großen Krankenmaterial angewandt haben; für die Güte desselben spricht, daß auch andere Autoren sich seiner bedient.

Zur Untersuchung der Agglutinationsverhältnisse wurde durchweg die mikroskopische Untersuchung im

[1]) Fehlerquellen der Serodiagnostik. Berliner Klinische Wochenschrift 97 No. 11.

[2]) Untersuchungen über Typhus-Serum. Münchener medizin. Wochenschrift 97 p. 1435.

hängenden Tropfen als die sowohl durch Feinheit der Reaktion, Schnelligkeit des Eintritts, als auch wegen der geringen dazu notwendigen Serummengen empfehlenswerthere Methode gewählt. Das Blut wird nach vorheriger Desinfektion mit Karbol, Alkohol-Äther mittels ſteriler Lanzette aus der Fingerkuppe entnommen, mit einer ſterilen Kapillarröhre aufgesaugt und in ein ſteriles Probiergläschen entleert. Das Coagulum wird mit einer Platinöse abgelöst und das Röhrchen zur Beschleunigung des Serumabsatzes centrifugiert. Die Verdünnung des Serum erfolgt mit einer Misch-Pipette folgender Konſtruktion. Sie beſteht aus einem 18 cm langen kapillaren Teil auf welchem eine Graduierung von 0,01 bis 0,1 angebracht iſt, und einem weiteren eiförmigen Mischraum, in dem sich ein Glaskügelchen befindet. Der Saugapparat iſt in folgender Weise hergeſtellt: Mittels einer am oberen Ende der Pipette angebrachten Vorrichtung, beſtehend aus einem ſtarken Gummi-Drain, der nach oben durch eine Glasröhre abgeschlossen und an dem eine feine Schrauben-Vorrichtung angebracht iſt, kann man durch minimale Drehungen an der Schraube im entgegengesetzten Sinne des Uhrzeigers jede beliebige Menge Serum oder Kulturgemisch zwischen 0,01—0,1 ansaugen. Z. B.: Es sollen die Mischungen 1 : 10, 1 : 50, 1 : 100, 1 : 300, 1 : 1000 hergeſtellt werden: Aufsaugen des Serum bis zur erſten Marke 0,01. Nachsaugen von Typhusbouillon bis Marke 0,1. Das Ganze wird nun durch Drehungen an der Schraube in den Mischraum gesogen, dort tüchtig durchgemischt, dann durch umgekehrte Drehungen an der Schraube, also in der Uhrzeigerrichtung wieder aus der Pipette entleert. Das Serum iſt jetzt auf 1 : 10 verdünnt. Ein Tropfen davon wird nun unter dem Mikroskop untersucht, nachdem man sich vorher durch ein Kon-

trollpräparat vergewissert hat, daß die verwandte Kultur auch lebhaft bewegliche, einzelne Bacillen enthält. Ein Teilstrich enthält $^1/_{10}$ Serum = 0,001. Soll auf 1 : 50 verdünnt werden, so wird ein Teilstrich, welcher das Serum im Verhältnis 1 : 10 enthält, gemischt mit 4 Teilstrichen Kulturgemisch (Typhus-Bouillon) (0,04) also bis zur Marke 0,05 aufgesogen, dann im Mischraum gemischt etc. Bei Verdünnung von 1 : 100 wird ein Teilstrich der Flüssigkeit, welcher das Serum im Verhältnis 1 : 10 enthält, mit 9 Teilstrichen Kulturgemisch (0,09) gemischt, also bis zur Marke 0,1 angesogen etc. Ein Teilstrich enthält $^1/_{100}$ Serum od. 0,0001.

Die für eine Serumprüfung in sämtlichen Verdünnungen notwendige Serummenge beträgt also 0,01 = $^1/_{100}$ ccm Serum. Zur Verdünnung mit dem Serum wird ein höchstens 10—12 Stunden altes Typhusbouillongemisch benützt.

Einfacher gestaltet sich dagegen das an der Leipziger Medicinischen Klinik geübte Verfahren. Das Blut wird aus der vena mediana in derselben Weise wie bei den früher geschilderten Verfahren entnommen oder vermittelst Schröpfköpfen aus der Haut des Rückens; es entbehrt gleichfalls nicht des Kontrollpräparates. Es werden Kulturen benutzt, welche keine Häufchenbildung und Unbeweglichkeit der Bacillen unter dem Mikroskop zeigen dürfen: bei den im Laboratorium verwendeten trifft das im allgemeinen bei 6 stündigen*) Kulturen zu. Die Verdünnung des Serum Typhöser wird durch die Typhusbouillonkultur selbst hergestellt und zwar mittels einer gläsernen, steril aufbewahrten Pipette, welche am unteren Ende eine kugelige Ausbuchtung trägt, und darüber eine Marke, bis zu der man füllen muß, um ein ccm der Flüssigkeit zu erhalten. Diese lässt man in kleine Reagenzröhrchen fliessen, welche der

*) bei Zimmertemperatur gehaltenen.

Bequemlichkeit halber auf einem mit passenden Vertiefungen versehenen Untersatze feſtſtehen und nach der Füllung mit einem Wattebausch verschlossen werden. Das erſte dieser Röhrchen iſt zur Aufnahme von 1 ccm = 20 Tropfen der Kultur beſtimmt, das zweite zur Aufnahme einer doppelten Menge, das dritte zur Aufnahme einer dreifachen etc., indem man mit derselben Pipette für die betreffenden Röhrchen in der jedesmal gewünschten Menge nachfüllt. Dazu setzt man mit einer anderen übrigens ebenso eingerichteten Pipette einen Tropfen des Serums von Typhösen oder Typhusverdächtigen hinzu, sodaß man eine 20, 40, 60 fache Verdünnung etc. erhält. Zuerſt fügt man eine Platinöse der Kultur zu einer solchen des Serum und untersucht im hängenden Tropfen. Darauf bringt man ebenfalls je eine Öse der verschiedenen Mischungen unter das Mikroskop und kann sich nun von der Wirkung des Serum überzeugen. Bei dieser wie bei voriger Methode wird — um diesen Punkt vorwegzunehmen — als Grenze der notwendigen Verdünnung das Verhältnis von 1 Tropfen Serum zu 50 Tropfen der Kultur angesehen. Wir haben angegeben, daß in den beiden geschilderten Methoden 10—12 Stunden alte und sogar noch jüngere Kulturen verwendet wurden. Warum solche Kulturen gewählt werden, wird man aus folgendem erkennen.

Erinnern wir uns, daß Widal zu seinen Untersuchungen 1—2 Tage alte Kulturen genommen hatte. Nun iſt von Gotschlich und Weigang[1]) für Cholera und verwandte Vibrionen nachgewiesen, daß bereits am 2. Tage ein schnelles Absterben von Keimen in den bei Brutschranktemperatur gehaltenen Kulturen zu beobach-

[1]) Über die Bedeutung der Serodiagnostik beim Typhus abdom. Berliner Klinische Wochenschrift 97 No. 19. (Kühnau.)

ten ist. Das Gleiche läßt sich durch Plattenzählung für den Typhus konstatieren. Bei alten Kulturen trat die Reaktion in viel stärkeren Verdünnungen ein als bei jungen. Außerdem kann man sich überzeugen, daß bei älteren Kulturen schon normaler Weise Haufenbildungen und Unbeweglichkeit vieler Bacillen eintritt, eine Erscheinung, welche zu Täuschungen bei Anstellungen der mikroskopischen wie makroskopischen Reaktion führen kann. Das können Breuer und Haedke[1]) bestätigen, welche mit Serum von nicht Typhösen makroskopisch „zweifelhafte" oder „Pseudoreaktion" beobachtet haben. Beide Autoren geben zwar an, daß der entstandene Niederschlag feinkörniger gewesen als bei „guter" Reaktion, doch fügt Haedke hinzu, daß ihm ein häufiges Vorkommen dieser „Pseudoreaktion" immerhin recht unerwünscht erscheinen würde. Deshalb schlägt Stern in seiner vorhin erwähnten Arbeit vor: Nicht über 20 Stunden alte Agar-Kulturen — in letzter Zeit wurden meist 8—12 stündige — bei 37° gezüchtet — verwendet — werden mit steriler Bouillon aufgeschwemmt. Dann wird ein Kontrollpräparat angefertigt, um zu konstatieren, ob die Aufschwemmung nur isolierte, gut bewegliche Bacillen enthält.

Auch Hofmann[2]) hält es für angebracht, neben der mikroskopischen Betrachtung des mit Serum versetzten Bouillontropfens stets eine solche eines unvermischten Tropfens derselben Kultur vorzunehmen, um sich von der lebhaften Beweglichkeit der in ihm enthaltenen Typhus-Bacillen überzeugen zu können. Um so augenfälliger wird der Gegensatz zwischen den beiden Bildern im Mikroskop. Während sich, so beschreibt er dieselben, in der serum-

[1]) Stern. Berliner Klinische Wochenschrift 97 No. 11.

[2]) Centralblatt für innere Medizin No. 20. Die Serodiagnostik des Typhus abdom.

freien Bouillon einherschiessende einzelne Bacillen oder langsam schlängelnde Scheinfäden in allen Teilen des Tropfens bewegten, vollzog sich in der mit Typhus-Serum versetzten meist augenblicklich oder nach wenigen Minuten eine deutliche Veränderung. Die einzelnen Individuen hatten offenbar Mühe, sich vom Platze zu bewegen, aus dem Gesichtsfelde zu verschwinden, andere drehten sich im Kreise herum, wieder andere rannten mit den Enden an einander und blieben zu zwei, drei und mehr aneinander kleben. Oft verging $^1/_4$ Stunde und länger, bis sich das Bild änderte, die Zahl der beweglichen Stäbchen abnahm. Der Vorgang der Agglutination vollzog sich in seinen erften deutlichen Anfängen meist am Rande des Tropfens nach wenigen Minuten. Nach $^1/_4$ bis $^1/_2$ Stunde zeigte sich auch im Zentrum beginnende Haufenbildung und erst nach 5—6 Stunden war das Maximum erreicht. Wenn geschildert wurde, daß nach Zusatz des Typhus-Serum fast augenblicklich Ruhe und Haufenbildung eintritt, so glaubt er den Grund in der verschiedenen Wachstumsenergie der angewandten Kultur erblicken zu müssen.

Außer Stern geben der mikroskopischen Reaktion den Vorzug noch Widal, E. und C. Fränkel, Pick, Kühnau, Levy und Gissler und andere mehr.

Nach welchen Kriterien hat man nun zu entscheiden, wann die Reaktion in den genannten Verdünnungen als positiv zu betrachten ist und wann negativ? Dazu äußert sich Dr. Staehelin: [1]) Die Wirkung des Serum im Verhältnis von 1 : 20 und 1 : 50 angewendet ist eine ganz ähnliche, Nur sehen wir in vielen Fällen die Reaktion später eintreten und längere Zeit bis zu ihrer Vollendung gebrauchen als bei ftärkerer Konzentration. Es nimmt also im allgemeinen die Wirkung des Serum, bezogen

[1]) Korrespondenz-Blatt für Schweizer-Ärzte 98 No. 6. Über die Widalsche Serum-Diagnose d. Typhus abdom.

auf die Zeit, proportional seiner Verdünnung ab. Wir haben nie gesehen, daß Seren, welche in der Verdünnung 1 : 10 ſtarke agglutinierende Eigenschaften entfalteten, solche in diesen ſtärkeren Verdünnungen vermissen ließen. Sera, welche im Verhältnis 1 : 10 nach 4—8 Minuten vollzogene Reaktion zeigten, können im Verhältnis 1 : 100 zwei und mehr Stunden gebrauchen; oder sie zeigen agglutinierende Eigenschaften, diese sind jedoch nicht so stark, als daß sie alle Bacillen zur Häufchenbildung heranziehen könnten: nach einem momentanen wie lähmungsartigen Zuſtande fangen die einzelnen Bacillen wieder an sich zu bewegen. Immer lebhafter bewegliche werden sichtbar, sodaß, wenn man das Präparat nach 24 Stunden wieder anschaut, das ganze Gesichtsfeld von lebhaft beweglichen Mikroben neben zahlreichen Häufchen ausgefüllt wird. In solchen Fällen iſt man nicht berechtigt, von einem negativen Ausfall der Reaktion zu sprechen. Im allgemeinen kann man sagen, daß in Fällen, wo die Agglutination im Verhältnis 1 : 10 eine sehr intensive, manchmal sogar blitzähnliche iſt, auch noch im Verhältnis 1 : 100 und darüber eine sehr ſtarke Wirkung zu erwarten iſt.

Man hat nun die Frage aufgeworfen, ob die Widal'sche Reaktion, deren Prüfung in gut eingerichteten Kliniken nichts im Wege ſteht, auch in der allgemeinen Praxis angewandt werden könnte. Die Frage wurde von Kühnau verneint. Trotzdem aber iſt es möglich, eine Nutzanwendung aus der Entdeckung Widals zu ziehen. Es hat sich herausgeſtellt, daß auch eingetrocknetes, ſteril aufbewahrtes Blut längere Zeit agglutinierende Eigenschaften aufweist. Widal, Fränkel, Pick, Johnston haben Versuche angeſtellt, welche sämtlich den positiven Ausfall der Reaktion mit dem Blut bestätigen. Pick fängt bei der Blutentnahme 2—3

Tropfen Blut auf einem daumenbreiten Streifen gewöhnlichen geleimten Papieres auf, läßt das Blut vor Verunreinigung geschützt, eintrocknen, löst es nach 24—48 Stunden durch einen Tropfen deſtillierten Wassers auf und ſtellt damit die mikroskopische Reaktion an. Bei dieser Methode verzichtet man allerdings auf quantitative Beobachtungen, die freilich, wie wir später noch sehen werden, von einschneidender Wichtigkeit sind. Fränckel [1]) schlug daher vor, das Blut in abgemessenen Mengen am Krankenbett zu entnehmen und in ein Laboratorium zu senden; durch Zerkleinern des Blutkuchens könnten dann aus diesem ſtets neue Mengen von Flüssigkeiten gewonnen werden.

Zunächſt hat allgemein die Frage Interesse erregt, ob die Serumreaktion wirklich eine allein dem Typhus abdom. zukommende Eigentümlichkeit sei. Anfangs schien man dieser Ansicht zu huldigen, wie aus den in der Litteratur befindlichen Berichten hervorgeht. Zunächst berichtet Breuer [2]) wie folgt: Seine Beobachtungen betreffen 43 Typhen, bei denen die Diagnose durch den weiteren klinischen Verlauf der Krankheit, bei dreien davon auch durch die Sektion vollkommen sicher gestellt war. Ihnen gegenüber ſtehen 27 Fälle nicht typhöser, der Mehrzahl nach fieberhafter Erkrankungen. Darunter finden sich: 1 katarrhalischer Icterus (fieberfreier), 1 Malaria, 1 acute Endocarditis, 1 subacute Endocarditis, 3 Fälle von kurz dauernden acuten fieberhaften Erkrankungen mit Obstipation und Milztumor, mehrere schwere und leichte Perityphlitiden, 1 Sepsis, mehrere Lungenerkrankungen, 1 acute fieberhafte Erkrankung mit mäßig schweren Allgemeinerscheinungen, 1 acute miliare Tuberkulose mit zahlreichen Darmge-

[1]) Deutsche medz. Wochenschrift 97, No. 16.
[2]) Berliner Klinische Wochenschrift 96 No. 17.

schwüren und andere mehr. Unter diesen 27 nicht typhösen Fällen fiel bei 22 die serodiagnostische Reaktion unzweifelhaft negativ aus. Die Anamnese in diesen gestattete nicht, auf einen früher durchgemachten Typhus zurückzuschliessen. Bei den 5 übrigen fand sich die oben erwähnte Pseudoreaktion, sodass also auch sie den negativen zuzurechnen sind. Bei den 43 typhösen Fällen selbst zeigte sich die Reaktion stets deutlich positiv.

Ähnliche Angaben macht Chantemesse [1]: Die Serumreaktion, angestellt mit dem Serum von Typhus-Reconvalescenten und Typhuskranken, ist ein kostbares Mittel, die Diagnose zu sichern und den spezifischen Charakter der Krankheit festzustellen; er hat diese Reaktion bei fiebernden Individuen untersucht, die erkrankt waren an: Erysipel, Peritonitis und gleichzeitiger Appendicitis, käsiger Pneumonie, Influenza, Orchitis, eitriger Thyreoïditis; sie liess immer im Stich. Sie hat sich dagegen ganz klar gezeigt in 11 Fällen von typhösem Fieber, die vom 9. Tage bis zur sicher eingetretenen Rekonvalescenz geprüft waren. Die Bouillonkultur des Eberth'schen Bacillus wurde durch das Serum dieser Kranken agglutiniert; die Kultur des Colibacillus blieb absolut unberührt.

Ferner konnte Courmont [2] in 9 Fällen von Typhus, in denen die Diagnose klinisch sicher gestellt war, und in zwei zweifelhaften den Einfluss des Serum auf den Eberth'schen Bacillus und den Bacillus coli prüfen. Das Serum der ersteren hat beständig in positivem Sinne auf die Typhusbouillonkulturen eingewirkt; in den beiden zweifelhaften Fällen war das Ergebniß negativ geblieben. Die anderen angewandten Sera (Pneumonie, Pleuritis, acute Tuberculose, antidiphtheritisches) haben

[1] Chantemesse. Referat Semaine médic. 1896 p. 303.
[2] Referat Semaine méd. 1896, p. 294.

keinen Erfolg gegenüber dem Eberth'schen Bacillus erzielt.

Es folgen die Ergebnisse, welche Jêz und Du Mesnil de Rochemont [1]) aus ihren Untersuchungen erhalten haben. Beide haben außer bei Typhuserkrankungen die Reaktion auch geprüft. Jêz bei:

Pneumonia crouposa in 3 Fällen
Perityphlitis „ 1 „
Meningitis tuberkulosa „ 1 „
Bronchitis infectiosa „ 2 „

Du Mesnil bei:

Pneumonia crouposa in 4 Fällen bei hochfiebernder Tuberkulose, bei fieberhafter exsudativer Pleuritis, bei Rheumatismus art. acut mit hohem Fieber, Pericarditis, Dysenterie, Scarlatina, Purpura rheumatica, Nephritis acuta und subacuta, eitriger Meningitis cerebrospinalis. Im Gegensatz zu den Typhusfällen, bei denen die Reaktion stets als positiv erkannt wurde, sind die Versuche mit Ausnahme der Meningitis von Jêz in den übrigen Erkrankungen beständig in negativem Sinn ausgefallen.

Es ergab sich aber bei weiteren Untsuchungen sehr bald, daß die Agglutinationsvorgänge auch bei ganz andersartigen Erkrankungen vorkommen, ja daß selbst das Blut Gesunder solche Eigenschaften besitzen kann. Folgende Angaben aus der Litteratur sind geeignet, dafür den Beweis zu führen.

Ferrand [2]) teilt eine Beobachtung mit, die er an einem jungen Weinreisenden im Alter von 20 Jahren gemacht hat. Dieser trat nach 5 tägigem Unwohlsein

[1]) Jêz: Über die Bedeutung der Widal'schen Serodiagnostik. Wiener mediz. Wochenschrift 97, No. 3 und Du Mesnil: Über die Gruber-Widal'sche Serodiagnostik. München. mediz. Wochenschrift 97, No. 5.

[2]) Réaction agglutinante dans un cas etc. Sem. médic. 1897 p. 30.

am 20 October 96 in das Haus ein, und zeigte ganz das Bild eines Typhuskranken mit Lymphdrüsenentzündung in der Achselhöhle, welche von einem Geschwür des linken Zeigefingers ausging. Die Seroreaktion ergab keine Agglomeration, weder eine sofort angestellte noch eine solche nach einem Aufenthalte im Brutschranke. Zwei Tage nach der Aufnahme des Patienten machte man, da die Lymphdrüsenentzündung sich verschlimmerte, zwei Incisionen, welche nur blutiges Serum lieferten. Das Fortbestehen der typhösen Symptome führte einige Tage später dazu, von neuem die Reaktion zu versuchen, welche dieses Mal eine sofortige klare Agglutination erkennen ließ. Übrigens erkannte man bei der makroskopischen Probe am folgenden Tage einen Niederschlag am Boden des Reagenzglases, der Rest der Typhusbouillonkultur blieb klar. Der Patient starb am 11. Nov. Die Abimpfung von der Milz auf Bouillon liefert reinen Streptococcus; die bei der Autopsie gefundenen pathologischen Veränderungen bestätigen übrigens die Diagnose: schwere Septicämie. Es handelt sich hier also um einen Fall, dessen Serum trotz Abwesenheit des Eberth'schen Bacillus bei dem zweiten Versuche die Erscheinungen der Agglutination bot.

Einen weiteren Fall, bei dem trotz positiven Ausfalls der Reaktion kein Typhus vorlag, giebt von Oordt [1]) bekannt: I. F., 50 Jahre alt, der früher nie Typhus gehabt haben will, dagegen zeitweise Herzbeschwerden, erkrankte vor 3 Wochen an Lungenkatarrh. Vor einer Woche Schmerzen im rechten Auge und Erblindung daselbst; vor drei Tagen dasselbe auf dem linken Auge. Status: Blasses Aussehen, Bronchitis im linken Oberlappen, systolische Geräusche an allen Auskultationspunkten, keine Roseolen, deutlich palpable Milz, eitrige Iridocyc-

[1]) Münchner Medic. Wochenschrift 97, No. 13.

litis Status typhosus, Nervensystem normal, Puls 116, Temp. 38,1. Nach einigen Tagen Steifigkeit der Wirbelsäule und Schmerz beim Beklopfen derselben. Sehnen- und Haut-Reflexe der unteren Extremitäten lebhaft. Stuhl und Urin gehen ins Bett. Puls 84, Temp. 38,8. Am folgenden Tage Zunahme der meningitischen Symptome. Exitus letalis unter agonaler Steigerung der Temperatur auf 42,3 und der Pulsfrequenz auf 200 und mehr. In der ersten Zeit konnte man an Typhus abdom. denken; doch immer deutlicher traten die meningitischen Symptome in den Vordergrund; daher wurde die Diagnose Meningitis cerebrospinalis gestellt. Drei Tage vor dem Tode wurde die Widal'sche Reaktion, die beim ersten Versuche einige Tage vorher nicht deutlich ausgefallen war, wiederholt und ein positives Ergebnis im Verhältnis von 1 : 30 und 1 : 40 erhalten.

Noch nach drei Wochen zeigte sich als Serum in denselben Verdünnungen auf Typhusreinkulturen vollauf wirksam. Section: ulceröse Endocarditis der Aortenklappen, myocarditische Abscesse, eitrige cerebrospinal-Meninigitis, Bronchitis. Aus dem Eiter der Meningen, und myocarditischen Abscesse wurde der Fränkel-Weichselbaum'sche Diplococcus gezüchtet, in der Milzpulpa fand sich ein an Länge und Dicke sehr wandelbarer, unbeweglicher Bacillus, der in zuckerhaltigem Nährboden Gase bildete, während er diese Eigenschaft nach raschem Wachstum auf dem Elsner'schen Nährboden einbüßte; der Eberth'sche Bacillus indes war nicht nachweisbar.

Klinische, anatomische, sowie die bakteriologische Diagnose lassen also in unserem Falle Typhus mit Sicherheit ausschließen, und doch war deutlich positive Reaktion noch bei 1 : 40 vorhanden. Er urteilt selbst: „Gerade bei zweifelhaften Erkrankungen mit meningiti-

schen Symptomen ist der Reaktion bei Verdünnung des Serum von 1 : 40 absolute differenzial-diagnosische Bedeutung nicht zuzuweisen.“ Auch Jêz[1]) teilt einen Fall mit, bei dem eine Meningitis tuberkulosa vorlag; die Diagnose wurde durch die Autopsie bestätigt. Trotzdem will er charakteristische agglutinierende Eigenschaften in dem Serum angetroffen haben.

Folgende Beobachtung gehört ebenfalls hierher.[2]) Ein 50jähriger Mensch, der niemals an Typhus gelitten, bietet bei seinem Eintritt in das Haus einen Typhus ähnlichen Zustand: Fieber, Bronchitis, hyperplastische Milz, aber keine Roseolen. Dazu gespaltene Töne an der Mitralis u. Aorta. Bald überwiegen die meningitischen Symptome: Schmerz und Steifigkeit im Nacken, Steigerung der Reflexe, Hauthyperaesthesie, Incontinentia alvi et urinae. Exitus am 8. Tage des Spitalaufenthalts. Anfänglich Diagnose Typhus, später richtig gestellte: Meningitis cerebrospinalis. Die agglutinierende Reaktion war indes deutlich positiv in dem Verhältnis von 1 : 30 und 1 : 40. Man hat dieselbe in stärkeren Verdünnungen nicht versucht.

Antopsie: ulceröse Endocarditis der Aortenklappen, Abscess des Herzmuskel, eitrige Meningitis cerebrospinalis, keine Erkrankungen im Darmtractus. Der Eiter enthielt eine grosse Menge von Pneumococcen. Eberth'scher Bacillus nicht nachweisbar.

Ferner hatten Versuche mit dem Blut Gesunder die Überzeugung gewinnen lassen, daß deren Serum gleichfalls eine agglutinierende Wirkung auf die Typhusbacillen ausüben kann, namentlich in dem Verhältnis von Serum zur Kultur wie 1 : 1 und weiter 1 : 10, ja sogar 1 : 20.

---

[1]) Wiener mediz. Wochenschrift 97, No. 3. Über die Bedeutung der Widal'schen Serumdiagnostik.

[2]) Bensaude. Thèse de Paris. Le Sérodiagnostic. 1897.

Daraus ziehen wir den Schluß, daß die Serum-Reaktion als solche für Typhus nicht charakteristisch ist.

Es erhob sich nun unwillkürlich die weitere Frage, ob nicht vielleicht die Intensität der Reaktion für den Typhus charakteristisch sei, d. h. ob nicht eine Grenze in der Verdünnung von Serum und Kultur festgesetzt werden könnte, bei welcher sicher nicht typhöse Seren auf Typhuskulturen noch agglutinierend wirken.

Übersehen wir die Fälle der Litteratur, so zeigt sich, daß bei einer Verdünnung des Serum mit der Typhuskultur im Verhältnis von 1 : 50 und in vielen Fällen noch weit darüber hinaus die Reaktion nur beim Typhus beobachtet worden ist.

Die eingehendsten Mitteilungen darüber stammen von Stern.[2]) Derselbe hat 70 Fälle untersucht, in welchen eine Typhuserkrankung nicht festgestellt werden konnte. Darunter war eine agglutinierende Wirkung des Blutserum innerhalb zwei Stunden nachweisbar

bei 10facher Verdünnung mit Typhus-Kultur 20 Mal
dav. noch bei 20facher Verd. mit „ 5 „
„ „ „ 30 „ „ „ „ 2 „ i. Spuren.

Bei 40facher Verdünnung mit Typhus-Kultur wurde bisher in keinem Falle eine Wirkung beobachtet. Es gilt dieses nur für die Beobachtungsdauer von zwei Stunden. Dehnte er letztere auf 6—8 Stunden aus, so wurden dann in einzelnen Fällen, bei denen nach 2 Stunden bei 30facher Verdünnung noch nichts von Häufchenbildung zu sehen war, selbst noch in 50facher Verdünnung Spuren davon sichtbar. In den 50 Fällen, in denen bei 10facher Verdünnung des Serum nichts von Häufchenbildung zu sehen war, verhielt sich das Resultat bei schwacher Ver-

[2]) Berliner Klinische Wochenschrift 97 No. 11.

dünnung sehr verschieden: In einem Teil war bei 5 facher Verdünnung deutliche agglutinierende Wirkung zu sehen, in anderen fehlte dieselbe selbst bei Vermischung von gleichen Teilen Serum und Kultur. Eine Verminderung der Beweglichkeit der Bacillen wurde dagegen im letzteren Falle selten vermisst.

Nach den oben angeführten Untersuchungen über die Wirkungen nicht typhöser Sera muss die Verdünnung des Serum für diagnostische Zwecke erheblich stärker genommen werden als ursprünglich Widal empfahl. (Vor Kurzem hat übrigens Widal selbst gelegentlich einer Discussion mit Achard zugegeben, dass es für manche Fälle zweckmässig sein könne, das Serum stärker zu verdünnen). Für seine Kulturen verwendet Stern von vornherein eine 40—50 fache Verdünnung. Würde in einem Falle die Agglutinationswirkung innerhalb 2 Stunden — diese Zeit setzt er als eine empirische fest — zwischen 30 und 40 liegen, so sieht er ein derartiges Resultat als zweifelhaft an. Mag damit eine gewisse Einbusse der Methode an Empfindlichkeit verbunden sein, so ist doch ihre Zuverlässigkeit wichtiger. Übrigens hat er bisher in allen Fällen von Typhus, in denen das Ergebnis mit der ursprünglich von Widal angegebenen Verdünnung positiv war, die Agglutinationskraft grösser als 50 gefunden.

Zu ähnlichem, wenn auch nicht ganz demselben Resultat gelangt Grünbaum.[1]) Seine Untersuchungen haben ergeben, daß in sämtlichen Fällen das Serum der Typhösen mindeftens 32 fach verdünnt, das ift in 3 % Lösung angewendet werden konnte, ohne seine deutlich agglutinierende Wirkung auf Typhusbacillen bei einer

[1]) Grünbaum. Über den Gebrauch u. s. w. Münchner med. Wochenschrift 97, Nr. 13.

Enwirkungsdauer von 30 Minuten einzubüßen. Meiſtens konnte die Verdünnung noch weiter getrieben werden. Dagegen zeigte sich keine einzige Serumprobe anderer Herkunft wirksam, wenn die Verdünnung über das 16 fache hinausging. Größtenteils erlosch die Wirkung des Serum viel früher, sodaß es schon in 8 und 4 facher Verdünnung binnen 30 Minuten Agglutination, nicht mehr herbei zuführen im ſtande war.

Gleich Stern hat Kühnau[1]) das Verhältnis festzuſtellen versucht, bei dem das Serum nicht Typhöser sicher wirkungslos gegen den Eberth'schen Bacillus iſt.

Aus der Prüfung des Serum von mehr als 50 gesunden oder an anderen Krankheiten als Typhus leidenden Personen, bei denen auch eine typhöse Erkrankung in der Anamnese auszuschließen war, ging hervor, daß bei 41 die Cultur nur im Verhältnis von 1 : 3 bis 1 : 5 beeinflust wurde. Bei 8 Fällen trat die Agglutination bei einer Verdünnung von 1 : 10 bis 1 : 20, bei 4 in einer solchen von 1 : 30, bei 3 von 1 : 35 bis 1 : 40, bei einer sogar von 1 : 50 ein.

Diese Beobachtungen decken sich mit den von Stern gemachten, wonach es hochwirksame Normal-Sera giebt. Dieselben haben die Eigenschaft, nicht nur den Typhus-Bacillus, sondern auch die beweglichen Verwandten aus der Coligruppe zu beeinflußen, ja nicht nur diese, auch ferner ſtehende Bakterienarten wie die Vibrionen. Er glaubt also in Prüfung gegenüber dem Bakterium Coli bei ſtark wirksamen Seris über ein Mittel zu verfügen, mittels dessen sich entscheiden läßt, ob es sich um eine specifische Wirkung des Serum gegenüber Typhuskulturen handelt. Eine Tabelle möge diese Verhältnisse veranschaulichen: sie läßt erkennen,

[1]) Kühnau. Berliner klin. Wochenschrift 97, No. 19.

Sera.	Avirulente Typhus-Culturen. Alter der Culturen.	Konzentration der Aufschwemmung.	Ob. Grenze der Reaktion.	Virulente Typhus-Culturen. Alter der Culturen.	Konzentration der Aufschwemmung.	Ob. Grenze der Reaktion.	Bacterium coli Culturen. Alter der Culturen.	Konzentration der Aufschwemmung.	Ob. Grenze der Reaktion.
Normales Serum	15 Stund.	schwach trüb[1]	1 : 35	15 Stund.	schwach trüb[3]	1 : 10	15 Stund.	schwach trüb[5]	1 : 10
		stark trüb[2]	1 : 20		stark trüb[4]	1 : 5		stark trüb[6]	1 : 5
	50 Stund.	schwach trüb	1 : 80	50 Stund.	schwach trüb	1 : 20	50 Stund.	schwach trüb	1 : 15
		stark trüb	1 : 40		stark trüb	1 : 10		stark trüb	1 : 10
Stark wirksames normales Serum.	15 Stund.	schwach trüb	1 : 80	15 Stund.	schwach trüb	1 : 50	15 Stund.	schwach trüb	1 : 40
		stark trüb	1 : 50		stark trüb	1 : 25		stark trüb	1 : 20
	50 Stund.	schwach trüb	1 : 120	50 Stund.	schwach trüb	1 : 80	50 Stund.	schwach trüb	1 : 70
		stark trüb	1 : 70		stark trüb	1 : 60		stark trüb	1 : 50
Schwach wirksames Typhus-Serum	15 Stund.	schwach trüb	1 : 40	15 Stund.	schwach trüb	1 : 20	15 Stund.	schwach trüb	1 : 5
		stark trüb	1 : 25		stark trüb	1 : 10		stark trüb	1 : 2
	50 Stund.	schwach trüb	1 : 80	50 Stund.	schwach trüb	1 : 40	50 Stund.	schwach trüb	1 : 10
		stark trüb	1 : 50		stark trüb	1 : 20		stark trüb	1 : 5
Stark wirksames Typhus-Serum	15 Stund.	schwach trüb	1 : 250	15 Stund.	schwach trüb	1 : 100	15 Stund.	schwach trüb	1 : 30
		stark trüb	1 : 150		stark trüb	1 : 80		stark trüb	1 : 15
	50 Stund.	schwach trüb	1 : 400	50 Stund.	schwach trüb	1 : 200	50 Stund.	schwach trüb	1 : 50
		stark trüb	1 : 300		stark trüb	1 : 100		stark trüb	1 : 35

1 = 120 Millionen Keime im ccm der Cultur
2 = 300 „ „ „ „
3 = 130 Millionen Keime im ccm der Cultur
4 = 280 „ „ „ „
5 = 150 Millionen Keime im ccm der Cultur
6 = 300 „ „ „ „

welch große Unterschiede sich ergeben, wenn jüngere und ältere Culturen von den verchiedenen Seris beeinflusst wurden. Zur Erklärung dieser Tabelle wird bemerkt: Es sind 4 Sera, ein gewöhnliches und ein ſtarkwirksames Normalserum, ein schwach und ſtarkwirksames Typhus-Serum geprüft in ihrem Verhalten gegen virulente und avirulente Typhus- und Coli-Culturen. Je nach der Verschiedenheit der Koncentration, des Alters und der Virulenz der Culturen fällt die Reaktion außerordentlich verschieden aus. Ganz gewöhnliches Normalserum ruft bei einer avirulenten Typhuskultur, namentlich wenn dieselbe nicht ganz jung iſt, eine ſtarke positive Reaktion hervor. Starkwirksames Normalserum beeinflusst Typhus- und Coliculturen gleichsinnig ſtark. Schwachwirksames Typhusserum zeigt zwar eine geringere specifische Paralysin-Wirkung, dagegen paralysiert es Bacterium Coli nur in ſtärkſter Koncentration. Starkwirksames Typhus-Serum zeigt eine überaus ſtarke Einwirkung auf Typhus-Culturen, indes eine schwache, wenn auch erkennbar geſteigerte auf Coli-Culturen. Man hat darin die Wirkung einer „specifischen“ dem Typhus-Serum eigene Kraft zu sehen.

Eine Folgerung aus dem Vorſtehenden iſt, dass — wenigſtens nach den bisher vorliegenden Beachtungen — die Intensität der Widal'schen Reaktion das Blutserum eines Typhuskranken vor einem solchen von irgend welchen anderen Affectionen befallener Individuen auszeichnet. Bei weiteren Versuchen, ob man die Verdünnung nicht noch höher treiben könnte, hat man sogar gefunden, daß das Serum Typhöser in weit stärkerer Mischung mit der Cultur als in dem Verhältnis von 1 zu 50, oft sofort beim Anstellen der Reaktion, oft erst später nach längerer Einwirkung des Serum auf die Typhus-Kultur, deutlich agglutinierende Eigenschaften

besitzt. Widal-Sicard und Stern sind die in der Litteratur besonders hervortretenden Autoren, welche des Genaueren sich damit beschäftigt haben, den Grad der Verdünnung der Serumprobe festzustellen, bei welchem dieselbe als noch erfolgreich anzusehen ist.

Stern [1]) kommt zu folgendem Ergebnis: Während Widal anfangs angenommen hatte, daß die Agglutinationsfähigkeit bei Typhuskranken im allgemeinen zwischen 1:60 und 1:80 schwanke, aber ziemlich selten über 1:100 hinausgehe, konnte er konstatieren, daß das Serum von 7 Typhuskranken mindestens noch im Verhältnis von 1:100, zum Teil sogar noch in der Verdünnung 1:1000 und 1:2000 wirksam war. Die Zahl der quantitativ untersuchten Typhuskranken und Rekonvalescenten war unterdes auf 19 gestiegen. Die bei der jeweiligen ersten Untersuchung genommenen Werte von A 2, d. h. Agglutinationsvermögen innerhalb 2 Stunden, seien der Kürze halber in Form einer Tabelle mitgeteilt.

Zahl der beobachteten Fälle:

A 2	I. Woche Ende	II.	III.	IV.	V.	VI.
50— 100	—	1	1	—	1	2
100— 500	—	4	1	—	1	—
500—1000	1	1	—	1	—	—
1000—5000	—	—	—	—	—	1
Summa:	1	6	2	1	2	3

Dazu kommen 4 weitere Fälle, die erst nach völligem Ablauf der Krankheit zu Ende des zweiten und Anfang des dritten Monats untersucht wurden. In einem dieser Fälle war A 2 ungefähr 500, in dem zweiten ungefähr 1000, in den beiden anderen zwischen 1000 und 5000. In einem sehr schwer verlaufenden Fall war A 2 am Anfang der neunten Woche $>$ als 1000, aber $<$ 5000. Einige Tage später begann ein Recidiv; nach Ablauf

[1]) Berliner Klin. Wochenschrift 97 No. 12.

desselben betrug A 2 ca. 5000. Daraus wird gleich Widal der Schluß gezogen, daß es sich beim Eintreten der agglutinierenden Wirkung nicht um eine „réaction d' immunité," sondern um eine „réaction d' infection" handle.

In dem Berichte von Widal-Sicard [1]) heißt es: In fünf Fällen erhob sich die agglutinierende Kraft nicht über das Verhältnis von 1 : 100, bei 88 Kranken schwankte dieselbe zwischen 1 : 100 und 1 : 200; bei fünf anderen zwischen 1 : 200 und 1 : 400. In drei Fällen endlich zeigte sie sich sehr stark. Sie ſtieg auf 1 : 800 am Ende der Krankheit bei einem Individuum, das einen schweren Typhus von 38tägiger Dauer durchmachte. Ferner betrug die Höhe der Agglutination am 14. Tage der Krankheit bei einem anderen Typhuskranken, welcher am 19. Tage fieberfrei wurde, 1 : 1800. Der letztere Fall iſt der interessanteste: Die agglutionierende Eigenschaft erreichte von den ersten Tagen der Krankheit an die ungeheuere und aussergewöhnliche Höhe von 1 : 11000 und 1 : 12000. Die Krankheit war dennoch nur von mittlerer Heftigkeit, ohne besondere Zwischenfälle. Dagegen haben sie einige schwere Fälle verfolgt, die nur eine leichte oder mittlere Agglutinationsfähigkeit erkennen ließen. Um nur ein Beispiel herauszugreifen, war die Agglutinationshöhe, welche niemals 1 : 50 überſtieg, in einem tötlich endenden Falle in den letzten Lebenstagen bis auf 1 : 10 und 1 : 5 gefallen.

Diese Zahlen beweisen, daß das Agglutinationsvermögen nicht im entfernteſten immer der Schwere des Typhus entspricht. Gewöhnlich sieht man dasselbe mehr oder weniger schnell während der Reconvalescenz sinken. Bei gewissen Kranken fällt diese Kraft langsam,

[1]) La mensuration du pouvoir agglutinante chez les typhiques. Ref. Sem. méd. 1897 p. 69.

und einmal gesunken kann sie lange Zeit sich auf derselben Höhe halten, Monate und selbst mehr; bei anderen wird sie mit eine wahrhaft überraschenden Schnelligkeit schwächer. Zwei Beispiele liefern den Beweis. Der Kranke, dessen Agglutinationsvermögen so hoch gewesen (1 : 12000), hatte am 21. Tage der Rekonvalescenz nur mehr 1 ; 1500 und 1 : 400 am 34. Tage. Der Andere, dessen Serum in einer Verdünnung von 1 : 800 am Ende der Krankheit noch wirksam war, zeigte nur mehr im Verhältnisse von 1 : 300 am dritten Tage der Reconvalescenz agglutinierende Eigenschaften; am 8. Tage von 1 : 100, am 28. Tage 1 : 40 und endlich am 33. Tage 1 : 20.

Einige Beobachtungen aus der Leipziger Klinik und mehrere aus der Litteratur ausgezogene Fälle mögen hier Platz finden.

H. Wilhelm, 58 Jahre. Gruber-Widal'sche Reaktion am 22. Krankheitstage, einen Tag nach der Aufnahme: 1 : 600, in fünf Minuten vollendet.

F. Julius, 45 Jahre. Gruber-Widal'sche Reaktion am 21. Krankheitstage: 1 : 180.

K. Helene, 31 Jahre. 1 : 120 am 16. Krankheitstage.

Sch. Franz, 27 Jahre. Widal'sche Reaktion 1 : 600 vollzogen in 15 Minuten, am fünften Tage nach der Aufnahme.

V., 23 Jahre zeigte am 14. Tage des Typhus 1 : 300 positive Reaction.

G. Yvonne,[1]) 22 Jahre. Widal'sche Reaktion am 17. Tage. 1 : 680.

C. Jeanne, 17 Jahr. Höchst erreichte Agglutinationskraft 1 : 1000.

[1]) Revue de médicine 1897 October. Courmont: Courbe agglutinante chez la typhiques.

M. . . .-J.-B., 17 Jahre. Agglutinationsvermögen am 21. Tage d. Krankh., kurz vor dem Tode 1 : 10 000.

Um nun den differenzial-diagnostischen Wert der Widal'schen Reaktion richtig zu beurteilen, war es notwendig, auch die Zeit des Auftretens und die Dauer der Reaktion zu ermitteln.

Die Litteratur verfügt über eine so grosse Anzahl von Autoren, welche sich über diese Verhältnisse zu unterrichten gesucht haben, daß wir nur eine geringe Zahl von ihnen und zwar nur die hervorragendsten namhaft machen und ihre Resultate hier mitteilen können. Die Reihe derselben beginnt mit Breuer.

Schon an einer anderen Stelle wurde erwähnt, daß bei seinen 43 Typuskranken die Widal'sche Reaktion stets deutlich positiv ausfiel. Sie wurden größtenteils mehrmals untersucht und die Reaktion bei manchen der geheilten Fälle bis in die Reconvalescenz hinein verfolgt. Es befanden sich bei der ersten Untersuchung:

1 am 6. Krankheitstage
3 „ 8. „
2 „ 9. „
4 „ Anfang der zweiten Krankheits-Woche
4 „ in der Mitte „ „
6 „ Ende „ „
5 „ Anfang der dritten „
6 „ Ende der „ „
2 „ Anfang der vierten „
3 „ Ende der „ „
2 in der fünften „
1 „ „ sechsten „
3 „ „ ersten Woche der Reconvalescenz
1 „ „ zweiten „ „

Fälle, in denen die Reaktion bei der ersen Untersuchung gefehlt hätte und erst später aufgetreten wäre,

hat Breuer bei sicher Typhösen nicht gesehen. In den wenig frischen Fällen (6,8 und 9 Krankheitstag) war sie immer bereits vorhanden. Ein einziger Fall zeigte bei späteren Untersuchungen eine positive Reaktion, während dieselbe anfangs vermißt wurde. Eine Beziehung der Deutlichkeit der Reaktion zur Schwere des Processes konnte übrigens nicht aufgefunden werden. Sein Material, vermittelst dessen er die Dauer der Reaktion festzustellen gesucht hat, ist nur spärlich, es beläuft sich auf 9 Reconvalescenten. Der kürzeste Zwischenraum zwischen der Entfieberung und Untersuchung betrug 5 Tage, der längste 3 Monate. Nur in zwei von diesen war das Ergebnis negativ. Der Zwischenraum betrug in diesen Fällen 17 Tage und $3^1/_2$ Wochen.

Weiter berichtet Courmont[1]: Von 116 vor dem 16. Tage geprüften Fällen hat er nur fünfmal verzögerte Reaktion festgestellt, d. h. eine Reaktion, welche erst nach dem 7. oder 8. Tage der Erkrankung eintrat. Bei 58 Reconvalescenten hat er gefunden, daß die Serodiagnostik beim Kinde im Laufe der beiden ersten Monate verschwand, während sie beim Erwachsenen in mässiger Stärke 4—5 Monate bestehen blieb. Unter 14 seit mindestens einem Jahr vom Typhus geheilten Erwachsenen fanden sich nur zwei, bei welchen die Reaktion positiv ausfiel, in den anderen zwölf Fällen war sie gleich Null.

Ausführlicher lassen sich Bensaude, Hofmann, Fränkel und Gruber über diesen Gegenstand aus. Bensaude[2] schreibt:

Wenn man einem Meerschweinchen 1—$1^1/_2$ ccm einer Eberth'schen Kultur in das Unterhautzellgewebe

[1] Courmont. Sérodiagnostic de la fièvre typhoide. Ref. Sem. méd. 96. p. 240.

[2] Bensaude. Thèse de Paris 1897. Le Sérodiagnostic.

injiciert, so erscheint die agglutinierende Reaktion gewöhnlich nach dem 3. oder 4. Tage (nach Achard u. Bensaude); in gewissen Fällen ift sie ohne nachweis-Ursache bis zum 5. Tage verzögert. (Widal.) Beim Menschen ift der Tag des Eintritts des Reaktion schwierig feftzuftellen; die Kranken treten oft in das Haus ein, nachdem sie sich schon einige Tage unwohl gefühlt haben, und anderseits praecisieren sie nicht genügend den genauen Anfang ihrer Krankheit. Bei 45 Kranken bestand die Reaktion am Tage ihres Eintritts in das Krankenhaus, welcher ftattgefunden hatte in der I. Woche

	am	3. Tage:	3 Fälle
	„	4. „	2 „
	„	5. „	6 „
	„	6. „	5 „
	„	7. „	6 „
II. Woche			
	„	8. „	7 „
	„	9. „	2 „
	„	10. „	1 „
	„	11. „	1 „
	„	12. „	4 „
	„	13. „	3 „
	„	15. „	3 „
III. u. IV. Woche			
	„	17. „	1 „
	„	24. „	1 „

In 7 anderen Fällen hatte die erste Untersuchung kein Ergebnis erzielt, und die Reaktion ift erft bei den späteren Prüfungen gefunden worden. Ihr Auftreten wurde constatiert — wie folgt — zwischen den folgen-Tagen

4	und	6	Tage	1 mal
4	„	11	„	1 „

6	und	8	Tage	1 mal
6	„	11	„	1 „
8	„	10	„	1 „
18	„	39	„	1 „

sechzehnten Krankheitstage und sechsten Tage der Reconvalescenz ein mal.

Der Verfasser wirft nun die Frage auf, ob es zwischen einem frühzeitigen Auftreten der Reaktion und der Schwere des Typhus eine Beziehung gebe. „Mir will es, sagt hierzu Catrin, scheinen, daß je später die Reaktion auftritt und je weniger intensiv, um so günstiger auch die Prognose zu ftellen ift.“ Diese Ansicht, die von Widal und Thiroloix zurückgewiesen ift, fteht gleicherweise im Gegensatz zu den oben berichteten Thatsachen: Unter den Beobachtungen, in welchen die Reaktion am 3, 4. und 5. Tage erschienen ift, findet sich ein ganz leichter Fall und mehrere Fälle von leichtem Fieber: andererseits wurde die Reaktion erft am 39. Tage der Krankheit bei einem schwer Typhuskranken festgestellt, bei dem Darmblutungen auftraten, und sich allgemeine Symptome zeigten, die den schweren Charakter der Affection verrieten u. a. m.

Wie das Auftreten, so ift auch der Zeitpunkt des Verschwindens der agglutinierenden Eigenschaft des Blutes schwer zu beftimmen. Denn am häufigsten verliert man die Kranken aus dem Gesicht, wenn sie das Spital verlassen.

Seine Prüfungen betreffen 32 Typhus-Reconvalescenten. Die Reaktion wurde bei 26 unter ihnen wieder gefunden, da sie fieberfrei waren am: 3, 4. 10, 11, 12, 15, 21, 23, 24, 30, 33, 34, 45, 46, 48, 118 und 241 Tag. Die beiden letzten Angaben gehen zwei schwere Typhuskranke an. Der eine Fall — ein alter Mann von 56 Jahren — hat ungefähr einen Monat gedauert

und ist während der Reconvalescenz mit einer Periostitis und Lungenaffection compliziert gewesen. Der andere Fall — ein Mädchen von 17 Jahren — hat ebenfalls einen Monat gedauert, und hatte im Gefolge Delirien, meningitische Erscheinungen und eine Periostitis der tibia. Das Blut dieser Kranken besitzt noch nach 8 Monaten eine agglutinierende Kraft, die das Verhälnis von 1 : 200 übertrifft. Bei einem seiner Kranken hat Achard die Reaktion 8 Monate nach einem typhösen Fieber in einer Verdünnung von 1 : 30 festgestellt. Man muß zu diesen 4 andere von Weinberg veröffentlichte Fälle rechnen, in denen die Reaktion bei Personen vorgekommen ist, die seit 10, 17, 22 und 27 Jahren geheilt waren. Die Serodiagnostik wurde hier nur in dem Verhältnis von 1 : 10 ausgeführt; die agglutinierende Kraft ist nicht gemessen worden.

Widal und Sicard haben dazu Gelegenheit gehabt bei Personen, die seit mehreren Jahren geheilt waren: bei einem Individuum, welches einen Typhus 8 Jahre vorher überstanden, betrug diese noch 1 : 1800; in den übrigen bekannt gegebenen Fällen überschritt sie nicht das Verhältnis von 1 : 40 und 1 : 50. (C. Fränkel.) Dieses Andauern der Agglutinationsvorgänge kann nützlich sein, um einen Rückschluß auf Typhus zu machen, der seit mehreren Monaten oder Jahren abgelaufen ist, und Achard, Courmont etc. haben über Fälle dieser Art Bericht erstattet. Aber es kann auch eine Gefahr für die Methode der Serodiagnostik mit sich bringen. Eine leichte oder nicht sicher festgestellte Typhusinfection, die unbemerkt vorüber gegangen ist, kann dem Blute agglutinierende Eigenschaften verleihen, die geeignet sind, den Arzt bei Gelegenheit einer späteren Krankheit in Irrtümer geraten zu lassen. Man muß also gewissenhaft die früheren Krankheiten von dem Patienten zu

erfahren suchen, um eine derartige Fehlerquelle zu vermeiden. Unter der geringen Zahl von Fällen, welche gegen die Methode der Serodiagnoſtik sprechen, giebt es mit aller Wahrscheinlichkeit solche, welche ihre Erklärung in der Exiſtenz eines voraufgegangenen, vergessenen oder nicht erkannten Typhus finden.

Wenn auch die agglutinierende Wirkung Monate und Jahre nach der Heilung bestehen kann, so braucht das doch nicht immer der Fall zu sein. Wir haben sie verschwinden sehen bei Leuten, welche fieberfrei waren seit 10, 15, 21, 42, 45, 54 (hier bestand die Reaktion noch am 17. Tage der fieberfreien Zeit,) 95 Tagen (hier war sie noch am 61. Tage der Apyrexie vorhanden). In zwei von diesen Fällen handelt es sich um Individuen, welche unter typhusähnlichen Symptomen erkrankt waren; in zwei anderen um leichte Typhusfieber und endlich in drei anderen um Typhen mittleren Grades. Es scheint also, daß das frühzeitige Verschwinden zahreicher ist in den leichteren Formen. Diese Beobachtung stimmt mit den Angaben von Widal und Sicard überein.

Hofmann[1]) untersuchte 42 Fälle von Typhus abd. Es waren davon früher erkrankt an Typhus

vor 33 Jahren	= 1	vor 31 Jahren	= 1
„ 27 „	= 1	„ 26 „	= 2
„ 17 „	= 1	„ 14 „	= 3
„ 12 „	= 1	„ 13 „	= 3
„ 10 „	= 2	„ 5 „	= 2
„ 4 „	= 1	„ 3 „	= 3
„ 2 „	= 3, vor einem Jahre = 2, vor 6 Monaten = 3, vor 4 Monaten = 1, vor 2 Monaten = 4, vor 1 Monate = 1.		

[1]) Die Serodiagnostik des Typhus abdo. Centralblatt für innere Medicin. No. 20.

Hiervon zeigten 4 Personen nach 3, 5, 7 und 12 Jahren noch starke Agglutination bei einem Mischungsverhältnis von 1 : 50, zwei nach 7 Jahren und 4 Monaten noch beträchtliche Haufenbildung bei 1 : 20, die wohl als der Rest einer allmählig abnehmenden Agglutinationswirkung anzunehmen ist. Bei allen übrigen war dieselbe vollständig geschwunden. Nur die Person, welche noch nach 12 Jahren eine positive Reaktion ergab, hatte damals einen sehr schweren Typhus durchgemacht. Eine Beziehung zwischen der Schwere der vorausgegangenen Erkrankung und der Dauer der Agglutinationswirkung konnte ebensowenig festgestellt werden, wie bei den frischen Typhusfällen zwischen dem Verlaufe der Krankheit und der Stärke der Reaktion.

Aus den Mitteilungen O. Fränkel's [1]) ist folgendes hervorzuheben.

Er war in der Lage, bei einem jungen 19 jährigen Mann, der erst seit 2 Tagen mit ziemlich hohem Fieber, heftigen Kopfschmerzen u. s. w. erkrankt war, die Widal'sche Probe anzustellen. Es ist von besonderem Interesse, dass dieselbe stark positiv auftrat, indem sie Widal's Anschauung, dass die ganze Erscheinung ein „phénomène d' infection" und nicht ein phénomène d' immunité darstelle, auf das Deutlichste bestätigt.

Die Zahl der Rekonvalescenten betrug 18; 16 zwischen dem 4. Tage und der 7. Woche der Genesung und der 3—14. Woche seit Beginn der Erkrankung gaben ein positives Ergebnis.

Eine eigenartige Bedeutung gerade für den Hygieniker beanspruchen endlich noch zwei Individuen, ein 26jähriges Mädchen und ein Mann von 37 Jahren. Die Art der Verbreitung von typhösen Erkrankungen in der

[1]) Über den Wert der Widal'schen Probe zur Erkennung des Typhus abdo. Deutsche med. Wochenschrift 97, No. 3.

Heimat dieser Personen, in dem Dorfe Almrich bei Naumburg a. S., in welchem Mitte December 1896 eine Typhus-Epidemie ausgebrochen war, rechtfertigte die Annahme, daß der Infectionsstoff dem Gemeindebrunnen entstamme, und man glaubte, durch genaue Untersuchung nachgewiesen zu haben, daß die Verunreinigungen des letzteren aus einem höher gelegenen Gehöfte zurück zu führen seien, in dem im Winter 95/96 und im Sommer 96 einige auf Typhus verdächtige Fälle vorgekommen sein sollten. Es gelang ihm, die betreffenden Personen, die sich nicht in ärztlicher Behandlung befunden hatten, ausfindig zu machen und die Widal'sche Reaktion anzuwenden. Beide lieferten eine positive Reaktion, das Mädchen, das im Sommer 3 Wochen krank gewesen war, eine sehr starke, der Mann, der vor einem Jahre etwa 3 Monate darniedergelegen hatte, eine schwache, aber immerhin ganz deutliche.

Eine solche späte und nachträgliche Diagnose ist unter Umständen von hoher praktischer Bedeutung und hohem theoretischen Interesse. Auf der anderen Seite aber liegt gerade hierin eine Gefahr irrtümlicher Schlüsse aus der Reaktion, da man bei einem positiven Resultate stets darauf gefasst sein muß, daß dieselbe nicht den augenblicklichen Verhältnissen, sondern einer längst überwundenen Krankheit seine Entstehung verdankt, die vielleicht infolge eines sehr milden Verlaufs völlig in Vergessenheit geraten war (siehe auch Bensaude).

Eine einschlägige Beobachtung hat [1]) Bussenius am 11. Februar in der Gesellschaft der Charité-Ärzte in Berlin berichtet: Eine Frau wird mit zweifelhaften Erscheinungen in das Krankenhaus gebracht; die Widalsche Probe lieferte ein positives Ergebnis, das Leiden wird also als Typhus angesprochen. Bei der Section

[1]) Fränkel ibidem No. 16.

aber findet sich eine Endocarditis, und die Zweifellosigkeit der ganzen Methode wäre damit in recht bedenkliches Licht gerückt worden, wenn man nicht noch vorher ermittelt hätte, daß die Patientin wenige Jahre früher einen schweren Typhus überstanden hätte.

Auch unter seinen eigenen neueren Beobachtungen hat Fränkel wieder einige Beweise für die Dauerhaftigkeit des Agglutinationsvermögen sammeln können; neben zahlreichen Fällen, in denen die Veränderung des Blutes schon ganz kurze Zeit nach dem Ablaufe der Erkrankung bis auf die letzten Spuren verschwunden war, ſtehen andere, bei denen sich dieselbe nach mehreren Monaten, ja selbſt nach $3^1/_2$ Jahren noch in der Verdünnung von 1:25 u. 1:50 erhalten hat. Einer seiner Zuhörer, der vor 13 Jahren einen Typhus durchgemacht, bietet jetzt eine Reaktion 1:20; es muß dahingestellt sein, ob man es noch mit dem Nachklange der damaligen Erkrankung oder nur mit normalem Blut von besonders ausgeprägter agglutinierender Wirksamkeit zu thun hat.

Pick[1]) hat weniger Glück darin gehabt, bei Personen, die Typhus überstanden, noch wirksames Serum anzutreffen. Es wurden von ihm 7 Reconvalescenten vom zweiten Tage an bis mehrere Jahre nach dem angeblichen Typhus untersucht. Bei drei Wärterinnen, die vor $1^1/_2$ Jahren typischen Typhus im Hause durchgemacht hatten, fand er nur noch vereinzelte Klumpenbildung, bei zwei Männern, 16 und 12 Jahre nach der Genesung keine Reaktion, eine Frau zeigte 9 Tage nach einem sehr leichten Typhus nur Andeutung von Häufchenbildung, ein Mann allerdings gab 14 Tage nach erfolgter Entfieberung sofort typische Reaktion.

Hören wir auch Gruber[1]) selbſt, den Entdecker

[1]) Pick, über die Widalsche Serumdiagnostik u. s. w. Wiener klin. Wochenschrift 97 No. 4.

der Agglutination. Er ftellt folgende Tabelle auf:

Sera nicht Typhöser.

Krankheitstag.	Zahl d. beob. Fälle.	Wirkung der Serumprobe in 3 % Lösung. Null	schwach.	ſtark.
2	1	1	—	—
3	1	1	—	—
24	1	1	—	—

Sera Typhöser.

5	2	1	—	1
6	4	2	2	—
7	1	—	1	—
8	4	3	1	—
9	1	—	1	—
10	4	1	2	1
11	3	1	1	1
14	1	1	—	—
15	2	—	2	—
19	1	—	—	1
20	1	1	—	—
23	1	1	—	—
26	1	—	1	—
30	2	—	1	1
33	1	—	—	1
39	1	—	—	1
25—35	2	1	—	1
—	—	—	—	—
74	1	—	1	—

Aus derselben ergiebt sich, daß in keinem der drei Fälle nicht Typhöser die 3% Lösung des Serum bei einer Beobachtungszeit von $^1/_2$—1 Stunde agglutinierte — also wieder eine Bestätigung der Intensität für das Blutserum Typhöser.

Über die Serumproben, die in den klinisch sicheren Fällen angeſtellt wurden, iſt zu bemerken, daß eine relativ große Anzahl und zwar 11 von 32, also 34 %,

negativ ausfiel. Unter den 11 Serumproben, welche von Kranken der erften Krankheitswoche, einschließlich des achten Tages ftammten, agglutinierten nur fünf, also 45,5 %, darunter nur einer = 9,1 % ftark. Von den neun Proben von Kranken des 9. bis zum 14. Tage inclusive reagierten sechs also 66,7 %; davon zwei = 22,2 % ftark. Von den 15 Proben aus der dritten und einer späteren Krankheitswoche gaben 3 (von 20, 23 und 25 bis 35. Tage) ein negatives Resultat, während zehn = 77 % (davon fünf — 38,5 % ftark) agglutinierten.

Ferner fällt auf, daß unter 4 Proben vom achten Krankheitstage 3, unter 4 vom zehnten Krankheitstage 1, unter drei Proben vom 11. Krankheitstage 1, ferner die Proben vom 14, 20, 23. Krankheitstage und eine der beiden aus der 4. bis 5. Woche die Reaktion nicht gegeben haben, obwohl nach den Mitteilungen der behandelnden Ärzte über die Diagnose Typhus vom klinischen Standpunkte aus nicht der geringfte Zweifel aufkommen konnte.

Die Reihe der Autoren mögen Widal und Widal-Sicard beschließen, welche noch einige Angaben über die Dauer der Reaktion bringen.

Der erstere [1]) kam zu dem Ergebnis, daß die agglutinierende Kraft in der Mehrzahl der Fälle nach der Defervescenz abnimmt, aber nur bei zwei von 16 Reconvalescenten hat er sie ganz verschwinden sehen. Der eine hatte nicht mehr Fieber seit 18, der andere seit 24 Tagen. Dagegen beftand die Reaktion bei 4 früher Typhuskranken fort, die seit 6 Monaten, 3, 7 und 9 Jahren geheilt waren.

Bei den drei letzteren Kranken haben Widal und

---

[1]) Widal. Sur les propriétés agglutinantes et bactéricides etc. Referat Semaine méd. 1896, p. 410.

Sicard[1]) gemeinsam ihre Untersuchungen angestellt und eine Reaktion erhalten, die augenblicklich eintrat und sehr deutlich war in einem Verhältnisse von 1 : 10. Alle drei hatten einen schweren sich lange hinziehenden Typhus hinter sich, dem ein Recidiv nachfolgte. Bei drei Personen, die seit 1 ½, 2 und 3 Jahren von einem Typhus mittlerer Schwere geheilt waren, bestand die Reaction mäßig deutlich und war nur mittels einer Mischung von 1 : 5 zu erkennen.

Zum Schluß möge es uns gestattet sein, an der Hand von einigen speciellen Fällen sowohl aus der Leipziger Klinik als aus der Litteratur unsere Ausführungen zu beleuchten, Bericht zu erstatten über die Erfahrungen, welche Levy und Gissler gesammelt haben und einen allgemeinen Überblick über die an der Leipziger Klinik gemachten Beobachtungen anzufügen.

In den beiden nächsten Fällen handelt es sich um Kranke, deren Leiden erst mit Hülfe der Gruber-Widal'schen Reaktion sicher erkannt wurde.

P. Gustav,[2]) 34 Jahre alt, wird in schwer erkranktem Zustand eingebracht; er hat den Kopf stets nach hinten geneigt, ihn in das Kissen gebohrt und die Kiefer fest aufeinander gebissen, beständig mit den Zähnen knirschend. Er schlägt um sich und macht so eine genaue Untersuchung unmöglich. Aus den genannten Erscheinungen schloß man auf Meningitis basilaris. Man stellt die Widal'sche Reaktion an mit positiven Erfolge in einer Verdünnung von 1 : 180; innerhalb 10 Minuten ist die Agglutination vollendet: infolgedessen ließ man die anfängliche Diagnose Meningitis basilaris fallen und nahm Typhus an. Der weitere Verlauf bestätigte, daß

[1]) Widal und Sicard. La réaction agglutinante chez les typhiques comparée pendant l' infection et l' immunité. Sem. méd. 1896, p. 514.

[2]) Aus der Leipziger Klinik.

die Reaktion zu dem letzteren Schluße berechtigte.

B. Sidonie, 32 Jahre alt, fühlt sich seit 18 Tagen schwach und matt, sie ging aber ihren häuslichen Arbeiten weiter nach; am Abend des 18. Tages bekam sie ein geschwollenes Bein, sodaß sie, um den Strumpf ablegen zu können, denselben aufschneiden mußte. Status: Lunge und Herz normal; kein Milztumor, keine Roseolen, Leberrand unterhalb des Rippenbogens. Am 24. Krankheitstage heftige, colikartige Schmerzen in der Lebergegend, dazu Temperaturfteigerung. Sie giebt an, schon ähnliche Anfälle gehabt zu haben, oft sei sie danach gelb geworden. Man vermutet, daß eine Cholelithiasis vorliege. Am 25. Krankheitstage erneuter Temperaturanftieg, roseolenartige Flecke auf dem Leibe, dazu Auftreten von Durchfällen. Am 30. Tage ftellt man die Widal'sche Reaction an, welche deutlich positiv im Verhältnis von 1 : 60 ausfiel. So nahm man Typhus an: Der weitere Verlauf bewies, daß die Reaktion nicht getäuscht hatte.

Die folgenden Beobachtungen orientiren über den Eintritt der Reaktion.

Z. Caroline,[1]) 21 Jahre, war wegen Anaemia gravis seit dem 14. October in Behandlung. Am Morgen des 24. October klagte die Patientin plötzlich über sehr heftige Kopfschmerzen. Temperatur, bisher normal, ftieg abends auf 37,9. Am 25. October morgens Temperatur 38,2, höchst erreichte Temperatur 39,0; anhaltende Kopfschmerzen. Am 26. October Temp. 38,8, geringe Vergrößerung der Milz, keine Roseolen, keine Diazo-Reaktion. Widal'sche Reaktion 1 : 50, dem 3. Tage der Krankheit. Das Fieber ftieg in typischer Weise, auch Roseolen traten im späteren Stadium der Krankheit auf.

[1]) Correspondenzblatt für. schweiz. Ärzte. 98, No. 6.

W. Karl,[1]) 53 Jahre alt, erkrankte am 13/8 mit krankhaften Erscheinungen, die nicht näher ermittelt werden konnten. Am 17. geht er in benommenem Zustande dem Krankenhause zu. Er versucht noch zu sprechen, aber alles, was er sagt, ist undeutlich; dazu ist er sehr unruhig und will beständig sein Bett verlassen. Status: somnolenter Patient, der noch auf starkes Kneifen Abwehr-Bewegungen macht. Zunge trocken, belegt, Abdomen stark aufgetrieben, keine Roseolen, Milz nicht palpabel. Am 19/8, also am 6. Krankheitstage, 2 Tage nach der Aufnahme, Widal'sche Reaktion 1:50. Am 20/8 Exitus letalis; die Section ergiebt Typhus.

Z. Wilhelmine, 31 Jahre, kommt mit hohem Fieber ins Haus. Zunge belegt, trocken, rissig; Roseolen nicht vorhanden, Abdomen leicht aufgetrieben, Milz vergrößert und auch palpabel. Geringe Bronchitis. Am 9. Krankheitstage, einen Tag nach der Aufnahme, deutet die Reaction, die in einer Mischung von 1:50 positiv ausfiel, auf Typhus hin. Später zeigten sich Roseolen; außerdem traten blutige Stühle auf. Exitus letalis. Die Section bestätigt die Diagnose Typhus.

Der 22jährige Arbeiter B.[2]) erkrankte unter Frostgefühl und Appetitlosigkeit am 25/12. Aufnahme am 28/12. Status: Zunge stark belegt, trocken; Puls verlangsamt, 84 bei 40,2 Temp., Milz nicht palpabel, percutorisch leicht vergrössert, keine Durchfälle und Roseolen. Am 29/12., am vierten Tage der Krankheit Widal'sche Reaktion 1:80. Am 30/12 Roseolen, am 31/12. Milz palpabel, weiterer typhischer Verlauf.

M. C.[3]) 15jährige Arbeiterin, bietet folgende klini-

---

[1]) Aus der Leipziger Klinik.

[2]) Du Mesnil. Münchener med. Wochenschr. 97 No. 5.

[3]) v. Oordt. Zur Serodiagnostik des Typhus. Münchener med. Wochenschrift 97 No. 13.

sche Symptome: Kopfschmerzen, Hitze, Frösteln, leichte Benommenheit, Milztumor, Roseolen. Fieberverlauf: Entfieberung beginnt am 9. Tage, ist am 12. beendigt, darauf leichtes Recidiv. Höchste Temp. 39,9. Die am 7. Krankheitstage vorgenommene Reaktion fiel deutlich positiv aus.

H. Leon.[1]) 16 Jahre, fühlte sich am 19/11. nicht wohl, klagte über Mattigkeit, Kopfschmerzen und öfteres Auftreten von Nasenbluten. Status: Zunge weißlich belegt, Rachen leicht gerötet, Abdomen gespannt, Milz sehr vergrößert, keine Roseolen. Stuhl dünn, erbsengelb gefärbt. Temp. 39,6, Puls etwas frequent. Die am 6. Krankheitstage entnommene Serumprobe zeigte Agglutinationsfähigkeiten in der Verdünnung 1 : 55.

Fälle ähnlicher Art ließen sich in Menge aufzählen, doch würde ein ausführlicher Bericht über den Rahmen unserer Darstellung hinausgehen.

Wir kommen zu dem Levy-Gissler'schen Bericht.

Die schon einmal oben erwähnte Typhusepidemie, welche Sommer 97, also zu einer Zeit, wo überhaupt viele gastro-intestinale Erkrankungen vorkommen, in Pforzheim ausgebrochen war, hat ein großes Material — es sind 115 mit fortlaufenden Nummern versehene Fälle — zu ihren Versuchen geliefert. Dabei haben sie sich, wie noch einmal hervorgehoben werden möge, von den folgenden Grundsätzen leiten lassen: Die Typhusbouillonkultur durfte nicht über 10—12 Stunden alt sein, eine zweistündige Beobachtungsdauer wurde eingehalten und unter positivem Ausfall der Reaktion die vollständige Agglutinierung der Bacillen und die gänzliche Lähmung der nicht in Haufen zusammengeballten verstanden. Folgende Fälle werden einer eingehenderen Erörterung unterzogen. In Fall 16 handelte es sich um

[1]) Leipziger Klinik.

eine Patientin, bei welcher die Diagnose zwischen Typhus und Puerperalfieber schwankte. Sie war seit 14 Tagen krank; die Serumprobe, am 1. Tage der Aufnahme in's Krankenhaus angestellt, hatte ein positives Ergebnis im Verhältnis 1:40. Die Erkrankung war außerordentlich schwer, ging mit meningitischen Symptomen einher und endete nach 9 Tagen letal. Die Autopsie ließ neben Endometritis puerperalis auch typhöse Darmgeschwüre deutlich erkennen. Fall 70 betraf eine Patientin, welche mit der Diagnose Typhus dem Hause zuging. Sie war 8 Tage vorher im Wochenbett gewesen. Die Serumreaktion vom Tage der Aufnahme (8—10. Krankheitstag) war negativ. Tod am 5. Tage nach der Aufnahme. Die Autopsie ftellte Endometritis puerperalis feft, Fehlen jeglichen Typhusbefundes. In beiden Fällen hatte die Widal'sche Probe frühzeitig entschieden und bestanden. Durch die Section wurden ferner die serodiagnostischen Befunde bestätigt in den Fällen, 2, 15, 73, 86, 103, 112. Alle diese Erkrankungen hatten im Gefolge und waren kompliziert:

No. 2 mit Darmblutungen und Pneumonie;

No. 15 mit Meningotyphus, Delirien, Mitralstenose, Aorteninsufficienz.

No. 73 mit unftillbaren Darmblutungen.

No. 86 mit unftillbaren Darmblutungen und Meningotyphus.

No. 103 Pleuropneumonie, Leptomeningitis.

No. 112 Pericarditis, Leptomeningitis.

Die übrigen negativen Fälle sind ebenso beweisend wie der oben angeführte. Hier handelt es sich bei allen um zweifelhafte Diagnosen: Fall 9 geht eine Patientin an, die außerhalb des Krankenhauses 14 Tage krank war und am Tage der Anfnahme zur Serumprüfung kam, die negativ war. Der Fall verlief als typische

Gastroenteritis, war nach einigen Tagen fieberfrei und wurde am 10. Tage geheilt entlassen. Fall 10 betraf einen Patienten, welcher am erſten Krankheitstage im Hause Aufnahme fand, mehrere blutige Stühle hatte, am 3. Tage fieberfrei war und am 10. Tage geheilt entlassen wurde. Widal'sche Reaktion am 8. Tage negativ.

Fall 25 bereitete die größten diagnostischen Schwierigkeiten, da es sich hier um etwas protrahierten Verlauf handelte. Die Diagnose blieb zweifelhaft, die Sero-Reaktion entschied 3 mal negativ. In Fall 37 (5. Tag negativ), 52 (3. Tag negativ), 63 (4. Tag negativ), 72 (4. Tag negativ), kamen Erkrankungen zur Beobachtung, die völlig atypisch und leicht verliefen und am 22. 12. 8. und 13. Tage geheilt enlassen wurden. Fall 104 und 110., welche wegen ganz uncharakteristischen Verlaufes und noch immer unsicherer Diagnose ihrer Erkrankung am Tage der Entlassung, am 20. und 15. Tage, noch der Serumprüfung unterzogen wurden, ergaben ebenfalls negatives Resultat.

Auf diese Weise konnten durch die Seroreaktion die unter dem Symptomenkomplex eines Abortivtyphus verlaufenden anderen Krankheitsformen sicher von den wirklichen Abortivtyphen getrennt werden, was ebenso wichtig in wissenschaftlich-aitiologischer Beziehung als von therapeutischem Wert iſt. Die Frühdiagnose des Typhus konnte bei 18 Kranken der erſten Krankheitswoche 10 mal geſtellt werden. Von den 8 zu dieser Zeit negativen Fälle waren 5 nicht Typhen, 3 erwiesen sich später als Typhus.

Von 26 in der zweiten Woche untersuchten Seris waren 22 positiv. Die 4 negativen betrafen Nichttyphen.

Von 26 der dritten Woche waren 24 positiv, die beiden negativen waren keine Typhen.

Von 16 der 4. Woche alle positiv, 13 der 5. Woche

alle, 7 der 6. Woche, 10 der 7. Woche, 5 der 8. Woche alle positiv und verliefen auch klinisch unter dem Bilde des Typhus. Auch bei den Kindertyphen konnte die Diagnose scharf und sicher gestellt werden. Bei einem Fall war man nicht in der Lage, zu entscheiden, ob es sich um ein frische Reaktion, oder um Residuen der specifischen Serumveränderung infolge früherer Typhuserkrankung handelte. Die Feststellung des Krankheitstages hat man durch sorgfältiges Erheben der Anamnese zu ermitteln sich bestrebt.

Die Untersuchungen über die Agglutinationsvorgänge bei Kranken der Leipziger Klinik haben nicht so günstige Resultate erzielt wie die eben mitgeteilten.

Es wurde daselbst im ganzen bei 87 Typhuserkrankungen die Widal'sche Reaktion angewandt; ein verhältnismäßig großer Teil dieser Versuche aber ist für unsere Arbeit nicht verwertbar, da nach dem Stande der damaligen Kenntnisse die Probe anfangs nur im Verhältnis von 1 Tropfen Serum : 1 — höchstens 10 Tropfen der Cultur angestellt und auch auf das makroskopische Verfahren Gewicht gelegt wurde. Es sind dies neun Erkrankungen, die dieserhalb wegfallen. Die folgende Zeit brachte es mit sich, daß man zwar in stärkerer, aber nicht in der von Stern verlangten und auch von uns angegebenen Verdünnung 1 : 50 agglutinierte. Die während dieses Zeitabschnittes vorgenommenen Reaktionen, 28 an der Zahl, müssen also mindestens als zweifelhaft angesehen werden, da bei der großen Mehrzahl die Mischung von 1 : 30 und 1 : 40, bei einigen auch die etwas schwächere von 1 : 15 und 1 : 25 bevorzugt wurde, ohne weiter zu forschen, ob die Verdünnung nicht höher getrieben werden könnte. Auf diese 28 Beobachtungen kommen 4 Todesfälle, einer gelangte zur Section. Dieselbe stellte bei diesem Kran-

ken, bei dem die Reaktion in der zweiten Woche in dem ausnahmsweise ſtarken Verhältnis 1 : 60 nicht als sicher positiv bezeichnet werden konnte, fest, dass es sich um Typhus gehandelt hatte. Im übrigen entziehen sich aus demselben Grunde, wie die vorigen, auch diese Fälle unserem Urteil. So bleiben 50 Beobachtungen übrig. Von diesen beſtanden die Probe: 38, nicht: 12.

Es mag für die Fälle mit positivem Ausfall der Reaktion vorweg bemerkt werden, daß das Übergewicht der Kranken, welche in den späteren Wochen ihres Leidens zur Aufnahme in das Krankenhaus gelangten, über solche in den ersten Tagen der typhösen Erkrankung eingelieferte ein großes iſt. Dagegen wurde das Blutserum jener Patienten gleich in den nächſten Tagen nach der Aufnahme auf die Agglutination hin geprüft und ſtets ein sofortiger positiver Ausfall der Probe konſtatiert. Die 38 Beobachtungen mit positivem Agglutinationsergebnis verteilen sich auf die einzelnen Wochen folgendermaßen:

6 mal trat die Reaktion auf in der 1. Woche
12 mal in der 2. Woche
12 „ „ 3. „
5 „ „ 4. „
2 „ „ 5. „

1 mal konnte der Eintritt nicht ermittelt werden; 5 mal fand eine Wiederholung der Probe ſtatt, nur 1 mal mit negativen Resultat in der 10. Woche, dem 39. Tage der Entfieberung bei einem Patienten, dessen Serum in der 3. Woche deutlich agglutiniert hatte (1 : 60); nur einmal wurde bei einem Recidiv in der 9. Woche die Reaktion zum zweiten Male und zwar mit positiven Erfolge versucht. Während der Reconvalescenz und einer späteren Zeit wurde mit Ausnahme der eben erwähnten Beobachtung die Widal'sche Probe nicht angeſtellt, da-

her Angaben über die Dauer derselben bei den Leipziger Fällen nicht gemacht werden können.

Über die negativen Fälle, welche mehrmals — übrigens mit demselben negativen Erfolge — geprüft wurden, ist hervorzuheben, daß bei zwei Kranken, trotzdem bei ihnen, wie durch die Obduction erkannt wurde, Typhus vorlag, die in der zweiten und dritten Woche ausgeführte Serumprobe als sicher negativ betrachtet werden mußte. Ferner machen wir auf einen Fall aufmerksam, der bei der ersten Untersuchung (in der ersten Woche) sich negativ verhielt, bei der Wiederholung am Ende der zweiten Woche aber deutliche Agglutination im Verhältnis von 1 : 60 bot.

Die Ergebnisse vorliegender Arbeit lassen sich in folgende Schlußsätze zusammenfassen:

Nicht nur dem Blutserum Typhöser, sondern auch demjenigen andersartiger Kranker und sogar Gesunder können agglutinierende Eigenschaften zukommen.

Dem Typhus eigentümlich und für seine Diagnose wohl verwendbar ist die **Intensität** der Gruber-Widal'schen Reaktion. Während das Eintreten der Agglutination bei einem Verhältnis von 1 Tropfen Serum zu 10 Tropfen der Kultur noch nichts Sicheres für Typhus beweist, ja ein Verhältnis von 1 : 20—40 auch bei anderen Zuständen, besonders manchen acuten Infektionskrankheiten, noch vorkommen kann, sprechen positive Reaktionen bei den darüber hinausgehenden Verdünnungen, zumal wenn sie sofort oder binnen kurzer Zeit zweifellos ausfallen, mit fast absoluter Sicherheit für das Bestehen von Typhus.

Im allgemeinen läßt sich sagen: Je geringer die die zur Auslösung der Reaktion notwendige Menge von Serum ist, um so sicherer ist die Diagnose.

Für praktische Zwecke genügt es, sich auf Verdünnungen von 1 : 60 bis 1 : 100 zu beschränken.

Die Agglutination tritt zuweilen schon während der acuten Krankheitstage ein, gewöhnlich jedoch erst am Ende der 1. oder in der ersten Hälfte der 2. Woche. Sie fehlt sehr selten am Ende der 2. Woche und auf der Höhe der Krankheit, und läßt sich dann bis zum Ende derselben, häufig noch lange Zeit, Monate, selbst Jahre lang, darüber hinaus nachweisen.

Ausbleiben der Reaktion während der ganzen Dauer der Krankheit gehört zu den allergrößten Ausnahmen.

Das Gruber-Widal'sche Verfahren muß unter den angegebenen Bedingungen als ein wesentlicher Fortschritt in dem Beftreben, die Diagnose Typhus exact und sicher zu stellen, bezeichnet werden.

Zum Schluß ift es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Geheimrat Prof. Dr. Curschmann für die Überlassung des Thema und Herrn Prof. Dr. Romberg für die Ratschläge bei der Anfertigung der Arbeit und die freundliche Durchsicht derselben meinen wärmsten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Als Sohn protestantischer Eltern zu Syke in der Provinz Hannover am 1. Januar 1872 geboren, besuchte ich mit dem 6. Jahr das Rats-Gymnasium zu Osnabrück. Nach dem ich an derselben Anstalt das Abiturienten-Examen Sommer 1891 abgelegt hatte, bezog ich die Universität Marburg, um Medizin zu studiren. Nach dreisemestrigem Aufenthalte wandte ich mich von dort nach Tübingen, unterzog mich daselbst dem Physikum und suchte darauf für ein Semester die Universität München auf, hörte ferner Medizin 1 Semester in Leipzig und Würzburg und ging zum Schluss nach Leipzig zurück, wo ich Mitte Fekruar 1898 das medizinische Staatsexamen bestand.

Nach mehrwöchentlichem Aufenthalte in der Heimat begab ich mich wieder nach Leipzig, um dort zu promovieren.